

**DER EINFLUSS VON LITHIUM AUF
OPHTHALMOLOGISCHE UND PHYSIOLOGISCHE
PARAMETER BEI GESUNDEN PROBANDEN**

REINHARD STEIN

1985

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. O. E. Lund

DER EINFLUSS VON LITHIUM

AUF

OPHTHALMOLOGISCHE UND PHYSIOLOGISCHE

PARAMETER

BEI GESUNDEN PROBANDEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Reinhard Stein

aus

Tegernsee

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. E. Lund

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. M. Emrich

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.11.1985

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung	1
B Anwendung von Lithium in der Medizin	
I Geschichtlicher Überblick	4
II Wirkungsmechanismus	7
C Dosierung von Lithium	
I Problemstellung	9
II Zielsetzung	13
D Eigene Untersuchungen	
I Patientenkollektiv	14
II Methodisches Vorgehen	14
III Untersuchungsmethoden	
1 Visus und retinale Sehschärfe	17
2 Akkomodationsbreite	19
3 Farbsinnprüfung	19
a Test mit den Tafeln nach Ishihara	
b Anomaloskop nach Nagel	
4 Adaptometrie	20
5 Nyktometrie	22
6 Perimetrie	23
7 Elektrookulogramm (EOG)	27
8 Elektroretinogramm (ERG)	34
9 Visuell evozierte cortikale Potentiale	35
IV Ergebnisse	
1 Retinale Sehschärfe	38
2 Visus	38
3 Akkomodationsbreite	38
4 Farbsinnprüfung	39
5 Adaptometrie	39

	Seite
6 Nyktometrie	39
7 Perimetrie	40
8 Elektroretinogramm	41
9 Visuell evozierte cortikale Potentiale	44
10 Elektrookulogramm	45
E Diskussion	48
F Zusammenfassung	51

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

54

61

A Einleitung

Lithiumsalze werden in der Therapie und Prophylaxe psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt.

Die Vorteile dieser Behandlungsmethode sind erheblich. So werden bei optimaler Indikationsstellung Therapieerfolge bis zu 80% verzeichnet, wobei sie zum Teil anderen Psychopharmaka deutlich überlegen sind (51).

So bessert Lithium den Zustand des Patienten bei der Behandlung ohne ihm eine "chemotherapeutische Zwangsjacke" anzulegen (40).

Im Vergleich zu anderen medikamentösen Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel der Neuroleptika-Therapie, fühlt sich der Patient nicht sediert und medikamentös beeinflusst (4).

Dies wirkt sich günstig auf die Compliance der Patienten bei der Lithium-Dauertherapie zur Rezidivprophylaxe aus.

In Anbetracht der geringen therapeutischen Breite ist die Einhaltung bestimmter Lithiumserumspiegel Voraussetzung für den Therapieerfolg. Dies erfordert regelmäßige und zuverlässige Tabletteneinnahme und häufige Plasmaspiegelkontrollen.

Die als wirksam erachteten Lithium-Plasmaspiegel wurden auf Grund prospektiver Untersuchungen größerer Kollektive bestimmt (2).

Trotzdem muß die Einstellung individuell vorgenommen werden, da:

- 1) bei gleicher Dosierung interindividuelle Unterschiede der Lithium-Serum-Konzentrationen bestehen (17/18)
- 2) für den klinischen Therapieerfolg zum Teil unterschiedliche Lithium-Plasmaspiegel notwendig sind (13/29).

So sind zwar für die meisten Patienten Lithiumplasmaspiegel von 0.6 - 1.2 mval/l (12 Stunden nach der letzten Applikation) prophylaktisch wirksam (26), doch während für manche Patienten diese Werte schon toxisch sind, benötigen einige wenige Patienten für einen optimalen Therapieerfolg mehr als 1.2 mval/l (29/50). Trotz richtiger Indikationsstellung sprechen jedoch nicht alle Patienten auf die Lithium-Therapie an. Außerdem zwingen bei manchen Patienten nicht tolerierbare Nebenwirkungen zum Abbruch der Medikation, noch bevor sich ein wirksamer Einfluß bemerkbar gemacht hätte.

Schon 1969 versuchte Serry mit dem Lithium-Ausscheidungstest die therapeutische Ansprechbarkeit vorauszusagen (49). Die Aussagen dieses Tests konnten jedoch von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (53).

Analoges erhält man bei Studien über lithiuminduzierte EEG-Veränderungen (52) und Spiegelmessungen der Monoaminmetaboliten in der Cerebrospinalflüssigkeit manischer Patienten (21). Die Entdeckung interindividuell unterschiedlicher Gleichgewichtsverteilungen der Lithiumkonzentrationen zwischen Erythrozyten und Plasma hat in den letzten Jahren besonderes Interesse geweckt. Jedoch konnte durch die Ergebnisse die Hypothese nicht unterstützt werden, daß die dafür verantwortlichen Transportsysteme der Erythrozytenmembran in einem Zusammenhang mit der Diagnose affektiver Erkrankung und der klinischen Ansprechbarkeit auf Lithium stünden (24).

Da man voraussetzen kann, daß Lithium durch seinen Einfluß auf das Zentralnervensystem seinen therapeutisch-prophylaktischen Erfolg bewirkt, stellt sich die Frage, inwiefern man vom Plasmaspiegel unabhängig individuelle Faktoren für die Lithiumwirkung am Zentralnervensystem eines Patienten finden kann. Die Veränderung eines objektiven zentralnervösen

Parameters könnte möglicherweise die Ansprechbarkeit auf Lithium voraussagen und die Dosierung exakter bestimmbar machen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf der Grundlage von Voruntersuchungen, einen ophthalmologisch - elektrophysiologischen Indikator in dieser Hinsicht zu finden.

B Anwendung von Lithium in der Medizin

I) Geschichtlicher Überblick

Im Jahre 1817 isolierte der schwedische Chemiker Arfwedson aus dem Mineralgestein Patelit ein neues Element, dem er den Namen Lithium gab (Lithos = Stein) (3).

Als hochreaktives Alkali-Element kommt Lithium in der Natur frei nicht vor. 1855 gelang es Bunsen und Mattheisen mittels eines elektrolytischen Prozesses größere Mengen davon aus dem Mineralerz herzustellen. Vier Jahre später führte Garrod (22) in England Lithiumsalze in die medizinische Therapie ein. Er glaubte mit oraler Lithiumtherapie Nierensteine und Ablagerungen in Gelenken auflösen zu können, nachdem sich in vitro Versuchen Lithiumsalzlösungen als gute Lösungsmittel für Harnsäure und Urate herausgestellt hatten (57).

Eine solche Wirkung konnte jedoch in vivo nicht gefunden werden.

In den folgenden Jahrzehnten wurden Lithiumsalze für die unterschiedlichsten Indikationen angewandt, wie zum Beispiel als mildes Tonikum (23), Diuretikum (35) und auch als Sedativum (32). Sogar für die Behandlung von Diabetes mellitus wurden Lithiumsalze eingesetzt (58). Aus Gründen der Ineffektivität konnte sich jedoch keine dieser Anwendungen durchsetzen. Nicht nur als nutzlos, sondern auch als gefährlich erwies sich in den späten 40er Jahren der Ersatz von Speisesalz durch LiCl bei Patienten mit NaCl-Reduktionsdiät, wobei vorwiegend bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz auch Todesfälle verzeichnet wurden (54/16/41).

Das Interesse für Lithium wäre wohl vollends abgeebbt, hätte nicht im Jahre 1949 der australische Psychiater Cade (10) folgende Entdeckung gemacht:

Auf der Suche nach einem möglicherweise vorhandenen, für die Krankheit verantwortlichen toxischen Metaboliten, injizierte er den Urin manischer Patienten in die Bauchhöhle von Meerschweinchen. Dabei verwendete er jedoch statt der in Wasser nur gering löslichen Harnsäure deren leichter lösliches Lithiumsalz. Um Wirkungen des Lithiumanteiles von denen des Harnsäureanteiles unterscheiden zu können, injizierte er anderen Versuchstieren eine Lösung von Lithiumcarbonat.

Der Erfolg war verblüffend! Alle sonst so furchtsamen Tiere waren nach zwei Stunden träge und teilnahmslos. Cade folgerte daraus, daß Lithiumsalze auch bei manischen Patienten beruhigende Effekte erzielen können und behandelte aus seinem Krankheitsgut 10 Patienten mit Lithiumsalz, wobei alle eine deutliche Besserung ihrer Symptome zeigten.

Diese Beobachtung stellte den Beginn einer der erfolgreichsten Neuerungen in der Pharmakatherapie affektiver Erkrankungen dar.

In den folgenden Jahren beschäftigten sich viele Forschergruppen mit den therapeutischen Wirkungen der Lithiumsalze bei verschiedenen psychischen Erkrankungen und der Suche nach einem möglichen Wirkungsmechanismus. Hervorgehoben seien vor allem Mogens Schou und seine Mitarbeiter von der Universität Aarhus in Dänemark, die bereits 5 Jahre später eine Lithium-Doppelblindstudie durchführten (47).

Trotz weiterer bemerkenswerter Berichte über die Lithiumtherapie, vor allem in der Behandlung von Manien, fand das neue Medikament in den nächsten Jahren wenig Verbreitung. Schuld daran war zum einen die Furcht vor toxischen und möglicherweise letalen Auswirkungen (siehe oben), die in Amerika sogar zu einem Verbot dieser Substanz führte, zum anderen

kamen neu entwickelte psychoaktive Drogen, wie Tranquilizer und Antidepressiva, in den 50er Jahren in schneller Folge auf den Markt.

Ausserdem war Lithium als natürliches Element nicht patentierbar und somit für die pharmazeutische Industrie nicht in vergleichbarem Maße kommerziell zu verwerten.

Erst 1970 wurde Lithium in Amerika von der Food and Drug Association (FDA) zur Behandlung akuter Manien zugelassen, vier Jahre später die Indikation auf die prophylaktische Behandlung von Manien ausgedehnt. Klein N. S. und Simpson G. M. veröffentlichten 1975 (30) eine Zusammenfassung wissenschaftlicher und klinischer Studien über die Behandlung "nicht affektiver Erkrankungen". Darin wird unter anderem über die günstige Wirkung der Lithiumtherapie auf die Anfallshäufigkeit bei Epilepsien, auf aggressives Verhalten bei Schizophrenien und periodischer Trunksucht berichtet. Bis heute hat sich Lithium in der Therapie akuter Manien und Rezidivprophylaxe bipolarer Psychosen durchgesetzt.

Dennoch steht die Lithiumforschung am Anfang und erst bei Verständnis seiner Wirkungsweise und pathophysiologischen Zusammenhänge wird es möglich sein, die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten zu erkennen, um gezielt zu therapieren.

II) Wirkungsmechanismus

Trotz intensiver Forschung während der letzten 35 Jahre ist der Wirkungsmechanismus des Lithiumions bei affektiven Erkrankungen noch nicht bekannt.

Dies beruht zum einen auf dem Mangel an pathophysiologischen Grundlagenkenntnissen affektiver Krankheiten, zum anderen auf der komplexen Wirkung dieses Elements auf biologische Systeme. Nach der Entdeckung seines normalisierenden Einflusses auf akute Manien, konzentrierten sich die ersten Untersuchungen vor allem auf die Wechselwirkung mit cerebralen Neurotransmittern. Man vermutete, daß relativer Mangel und Überschuß von biogenen Aminen, im engeren Sinne Noradrenalin und Serotonin, die Ursache von Depressionen und Manien sein könnten (37/39/43). Trotz der großen Anzahl von Untersuchungen mit einer Fülle von Ergebnissen, war es jedoch nicht möglich, mehr als spekulative Schlüsse über die Auswirkung des Lithiumions auf biogene Amine zu ziehen (40).

In den folgenden Jahren entdeckte man seinen prophylaktischen Effekt auf so widersprüchliche Krankheitszustände wie Manie und Depression und durch diese neue Erkenntnis trat die Transmitterhypothese immer mehr in den Hintergrund. In der Folge konnte in einer großen Anzahl von Untersuchungen der Einfluß des Lithiumions auf Rezeptoren, Membranpumpen, Enzymsysteme und Ionenzusammensetzung festgestellt werden (9/15/30). Dieser Einfluß auf biologische Funktionen war dabei zum Teil zeit- wie auch dosisabhängig.

Auch in der klinischen Anwendung sind zeit- und dosisabhängige Effekte von Lithium bekannt. So entfaltet es seinen normalisierenden Einfluß auf akute Manien innerhalb von Tagen, wobei Serumlithiumkonzentrationen von 1.0 - 1.5 mval/l notwendig sind. Im Gegensatz dazu tritt die prophylaktische

Wirkung auf bipolare Psychosen oft erst nach Monaten auf, wobei bei einer Dosierung von 0.6 - 1.0 mval/l mit einer relativ geringen Rezidivrate gerechnet werden kann. Dies könnte darauf hindeuten, daß möglicherweise für Kurz- und Langzeitbehandlung unterschiedliche Wirkungsmechanismen existieren, für deren Effekt unterschiedliche Lithiumapplikationsdauer und Plasmakonzentrationen notwendig sind (26).

Gerade die physikalisch-chemische Ähnlichkeit mit den vier biologisch wichtigen Kationen Kalium, Natrium, Kalzium und Magnesium ist möglicherweise die entscheidende Ursache für die vielfältigen Wirkungen auf biologische Funktionen. So gibt es Hinweise, daß Lithium mit einer Anzahl von zellulären Systemen in Aktion tritt, die normalerweise diese vier Kationen erkennen (9).

Darüber hinaus ist es nicht unbedingt erforderlich, daß Lithium direkt in Wechselwirkung mit biologischen Systemen tritt: Basale zelluläre Prozesse, wie zum Beispiel Enzymaktivitäten, sind empfindlich auf Veränderungen des Ionengleichgewichts der umgebenden Ionenzusammensetzung.

Da Lithium sowohl intra- als auch extrazellulär zu Veränderungen der Ionenbalance führt, werden somit zwangsläufig diese Prozesse beeinflusst.

Sekundärveränderungen sind die Folge, die ihrerseits wiederum biologische Funktionen verändern.

Welche Wirkung nun tatsächlich den primären Mechanismus darstellt und welche Effekte erst sekundär davon beeinflusst werden, darüber kann zur Zeit nur spekuliert werden.

C Dosierung von Lithium

I) Problemstellung

Die Frage der Ansprechbarkeit und der optimalen Einstellung auf Lithium stellt ein großes klinisches Problem dar. So werden Lithiumsalze nach über 30 Jahren klinischer Erfahrung noch ganz empirisch angewandt (11).

In der Praxis wird die Lithiumprophylaxe einerseits anhand des Nebenwirkungsprofils, andererseits anhand der Lithiumserumspiegel kontrolliert. Die als wirksam erachteten Lithiumserumkonzentrationen werden durch Katamnese und prospektive Untersuchung größerer Kollektive bestimmt. Diese haben gezeigt, daß für die Lithiumprophylaxe Plasmaspiegel zwischen 0.6 und 1.0 mval/l ausreichend sind (2/48). Es gibt bisher keinen wirklich überzeugenden Hinweis dafür, daß mit diesem Verfahren wirklich der individuellen Ansprechbarkeit einzelner Patienten entsprochen wird. Vielmehr hat sich gezeigt, daß für viele Patienten niedrige Plasmaspiegel ausreichen, während für andere Patienten höhere Plasmaspiegel notwendig sind um einen prophylaktischen Effekt zu erzielen.

Funktionelle Veränderungen zentralnervöser Parameter unter Lithiumapplikation wären geeignetere Methoden die Ansprechbarkeit zu prüfen und die Einstellung zu kontrollieren. So könnten die Responsekurven von optimal eingestellten Patienten im Vergleich zu Kontrollen dann einen Maßstab bilden, um im Einzelfall eine Optimierung der Lithiumtherapie zu ermöglichen.

Den Ausgangspunkt auf der Suche nach einem solchen Indikator bildete der Befund von Aldenhoff und Lux (1), daß der lithiuminduzierte intrazelluläre Kalziumkonzentrationsan-

stieg in Nervenzellen möglicherweise verantwortlich ist für den neurobiologischen Effekt dieser Substanz.

Da Kalzium den intrazellulären Transmitter für die visuelle Erregungsbildung darstellt, ist unter Lithiumtherapie eine funktionelle Veränderung im visuellen System zu erwarten. Um die Auswirkungen veränderter intrazellulärer Kalziumkonzentrationen in den Sinneszellen des Auges besser darstellen zu können, soll im folgenden die zentrale Rolle des Kalzium-Ions im Ablauf visueller Erregung dargestellt werden:

Wie Tomita 1965 (55) zeigen konnte, kommt es während einer Photonenabsorption an Außengliedern retinaler Sinneszellen nicht wie bei anderen erregbaren Zellen auf Reiz zu einer Depolarisation, sondern zu einer Hyperpolarisation.

Dieses Rezeptorpotential in Form einer Hyperpolarisation gehorcht nicht dem "Alles oder Nichts- Gesetz", sondern ist abhängig von Wellenlänge und Intensität des Stimulus, sowie auch von der spezifischen Lichtempfindlichkeit der jeweils untersuchten Zelle (7/55/56), wobei Stäbchen empfindlicher reagieren als Zapfen (20).

Diese Hyperpolarisation als Antwort auf photochemische Vorgänge in den Außenzellen der Rezeptorzellen übermittelt ihren Zustand auf die präsynaptische Membran der Verbindung von Rezeptorzelle zu dem zweiten retinalen Neuron.

Die Ursache dieses hyperpolarisierenden Effekts ist auf verschiedene Weise untersucht worden:

Das Ruhemembranpotential (RMP) entspricht dem Kaliumgleichgewichtspotential E_K , das in Dunkelheit auf Grund ständiger Einwärtsströme depolarisiert wird.

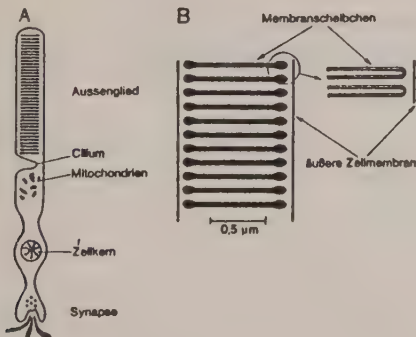
Lichtabsorption reduziert diesen Natriumeinwärtsstrom, was

eine Herabsetzung der Natrium-Leitfähigkeit und somit eine Hyperpolarisation bedeutet.

Die Hypothese, daß Kalzium als intrazellulärer Transmitter dafür verantwortlich sei (27/62) konnte in weiteren Experimenten bestätigt werden (28/34). Die Kalziumkonzentrationserhöhung im Zytoplasma der Außenglieder mußte durch Konformationsänderung von Rhodopsinmolekülen verursacht werden. Die Tatsache, daß die Konformationsänderung eines einzigen von schätzungsweise 30 000 Rhodopsinmolekülen, verursacht durch die Absorption eines einzelnen Photons, den Dunkelstrom um 3% reduziert (42) konnte nur dadurch erklärt werden, daß ein absorbiertes Photon einen Nettowachstums von ungefähr hundert Kalzium-Ionen bewirkt.

Auf der Suche nach dem intrazellulären Speicher, der als Kalziumlieferant bei Licht die cytoplasmatische Ca^{++} -Konzentrationssteigerung bewirkt, mußte die Modellvorstellung fallengelassen werden, wonach die Innenräume der Disks diese Speicher darstellen.

Abbildung 1

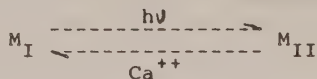


(A) Schematischer Aufbau eines Säugetier-photoreceptors

(B) Schema der Anordnung der Membranscheibchen im Aussenglied eines Stäbchens (aus:44)

Die Undurchlässigkeit für Ca^{++} und die Unfähigkeit aktiv Kalzium zu speichern machen nennenswerte (weniger als 10%) transmembranale Ca^{++} -Ströme in den Disks der Außenglieder unmöglich. Vielmehr scheinen die Lipidschichten der Disk-Doppelmembran selbst diese Kalziumspeicher zu sein (8), binden sie doch bis zu einhundert mal mehr Kalzium als im intradiskalen Raum bzw. im Zytoplasma vorhanden sind. Ein intrazellulärer Kalziumkonzentrationsanstieg scheint aber nicht nur für die Hyperpolarisation im Ablauf der visuellen Erregung als entscheidender Transmitter zu fungieren, sondern auch Effekte auf die Kinetik und die Gleichgewichtsverteilung des Metarhodopsin I-II-Übergangs zu haben.

Wie in vitro-Experimente von Emrich und Reich (19) zeigten, verschiebt intrazelluläre Kalziumkonzentrationserhöhung das Gleichgewicht zu M_I .



Inwieweit dies jedoch in vivo eine Rolle spielen mag ist noch ungeklärt. Vorauszusetzen jedenfalls ist, daß eine Veränderung im Kalziumhaushalt der Retinazellen sicher einer Veränderung der visuellen Erregung gleichkommt.

II) Zielsetzung

Die Annahme, daß auch in vivo die Lithiumapplikation einen intrazellulären Kalziumanstieg bewirkt und dies auf Grund der zentralen Rolle des Ca^{++} - Ions im Ablauf visueller Erregung auch eine meßbare Veränderung im visuellen System bewirkt, stellt die Arbeitshypothese der vorliegenden Arbeit dar. Die Retina, als ein vorgeschobener Teil des ZNS, ist möglicherweise ein besonders geeignetes Indikatorsystem um am einzelnen Patienten die Lithiumwirkung zu erforschen.

Da über das quantitative und qualitative Ausmaß der Veränderungen am Auge und die dafür notwendige Empfindlichkeit der Meßsysteme und -methoden nur Vermutungen angestellt werden konnten, wurde eine Screening - Studie durchgeführt. Darin kamen die ophthalmologisch-klinischen und elektrophysiologischen Verfahren zur Anwendung, durch die man sich neue Erkenntnisse versprach.

D Eigene Untersuchungen

I) Patientenkollektiv

Da bei Patienten mit affektiven Psychosen die Lithiumbehandlung nicht gefahrlos abgesetzt werden kann (25), sollten nur gesunde Probanden für die Untersuchung herangezogen werden. Nach intensiver augenärztlicher Voruntersuchung wurden aus einem größeren Kollektiv acht augengesunde freiwillige Probanden, sieben Männer und eine Frau, im Alter zwischen 20 und 30 Jahren ausgewählt.

II) Methodisches Vorgehen

Vor der Lithiumapplikation wurde bei allen Probanden eine Untersuchung zur Feststellung der Augengüte vorgenommen.

Diese erstreckte sich auf:

1. Visus und retinale Sehschärfe
2. Akkomodationsbreite
3. Farbsinnprüfung
4. Adaptometrie
5. Nyktometrie
6. Perimetrie
7. Elektrophysiologische Untersuchungen
 - a) VECF
 - b) EOG
 - c) ERG

Im Anschluß an die Augenuntersuchung wurde das LiCl-Präparat Quilonum^R oral 10 Tage nach folgendem Schema den Probanden appliziert.

Tabelle 1 Dosierungsschema

	Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dosierung (Tablette)	morgens	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	abends	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	-

Ein Proband nahm die Medikation 20 Tage lang ein. Am dritten, fünften und zehnten Tag, bei einer Person auch am zwanzigsten Tag wurden um 8 Uhr morgens, 12 Stunden nach letzter Tabletteneinnahme folgende Blutuntersuchungen durchgeführt:

- * Lithiumplasmaspiegel
- * Blutsenkung
- * Blutzucker
- * Blutbild
- * Elektrolyte
- * Transaminasen
- * Kreatinin
- * Harnstoff

Der jeweils gemessene Lithiumplasmaspiegel ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 2 Lithiumplasmaspiegel, 12 Stunden nach letzter
Tabletteneinnahme:

Proband (Nr/Alter)	1/28	2/22	3/25	4/21	5/30	6/20	7/20	8/21	
Lithium	7/4,8	5,0	6,0	5,4	4,4	4,0	5,0	7,0	3.Tag
(x 0,1mmol/l)	9/8,5	8,0	8,0	7,4	4,6	5,2	7,0	8,0	5.Tag
	7,7	6,7	5,8	7,3	7,0	7,0	7,9	8,0	10.Tag
					6,0				

Ein Proband brach am fünften Tag bei einem Plasmaspiegel von 0.9 mval/l die Tabletteneinnahme wegen gastrointestinalen Beschwerden ab. Die bis dahin gewonnenen Untersuchungsergebnisse wurden verwertet. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Untersuchung wiederholt und bei einem Plasmaspiegel von 0.77 mval/l vom Probanden ohne Schwierigkeiten toleriert. Die Schwankungen der Lithiumkonzentration im Serum über den Tag machte es notwendig, einen exakten Zeitplan für die Untersuchungen aufzustellen, um für alle Probanden identische Untersuchungsvoraussetzungen zu schaffen. So wurde bei allen Probanden während des vierten bzw. neunten Tages nach Beginn der Tabletteneinnahme um 14 Uhr die Adaptometrie und Nyktometrie, um 15 Uhr Visus, Stereo- und Farbsehen, Akkomodationsbreite und retinale Sehschärfe und um 16 Uhr die Perimetrie durchgeführt, während am fünften bzw. am zehnten Tag die elektrophysiologischen Untersuchungen (VECP, ERG und EOG) vorgenommen wurden.

Es muß in diesem Zusammenhang betont werden, daß alle Untersuchungen unter den in der klinischen Routinediagnostik üblichen standardisierten Bedingungen durchgeführt worden sind.

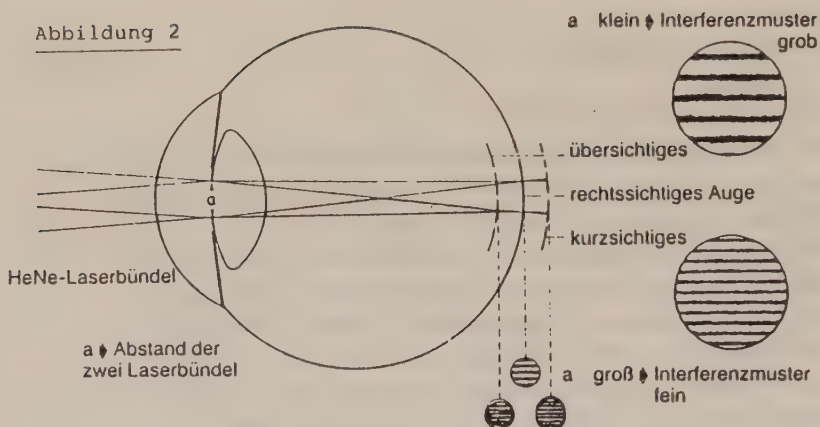
III) Untersuchungsmethoden

1. Visus und retinale Sehschärfe

Der Visus naturalis wurde mit den in der Klinik üblichen Opto - Typen nach Din 1491 bestimmt, wobei unter gleichen Bedingungen geprüft wurde.

Die retinale Sehschärfe ist im Gegensatz zum Visus naturalis weitgehend unabhängig vom dioptrischen System des Auges (Cornea, Vorderkammer, Linse, Glaskörper) und mißt allein das Auflösungsvermögen der zapfenhaltigen Fovea. Verwendet wurde das Rodenstock - Retinometer. Das Prinzip dieses Meßverfahrens besteht darin, daß zwei kohärente phasenverschobene Lichtstrahlen auf der Netzhaut des Probanden räumlich ausgedehnte Interferenzmuster erzeugen. In Abbildung 2 und 3 ist dieser Sachverhalt schematisch dargestellt. Zwei phasenverschobene He-Ne - Laserstrahlen werden in der Nähe der Knotenpunkte des Auges fokussiert. Durch die strenge Kohärenz des Laserlichts kommt es im sogenannten Überlappungsgebiet (hier auf der Netzhaut) durch Interferenz zur Ausprägung der Interferenzstreifen. Durch die Veränderung des Abstands a kann die Anzahl der Streifen pro Winkelgrad definiert eingestellt werden. Zur Bestimmung der retinalen Sehschärfe werden diese Interferenzstreifen herangezogen, indem man feststellt, wieviele Streifen pro Winkelgrad vom Patienten noch als getrennt wahrgenommen werden. Eine retinale Sehschärfe von 1,0 wird erreicht, wenn der Patient 33 Streifen pro Winkelgrad auflöst.

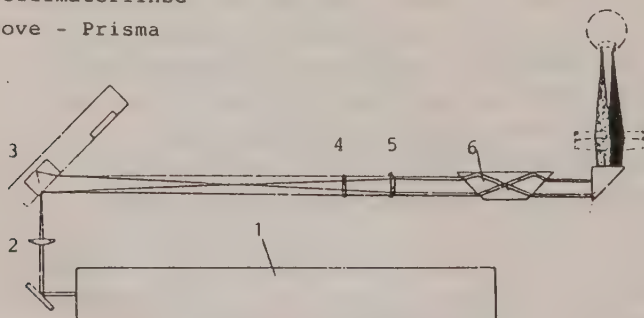
Abbildung 2



Interferenzstreifen mit großer und kleiner Liniendichte

Abbildung 3

- 1 HeNe - Laser
- 2 Drehteller für Planparallel - Teller
- 3 Umlenkprisma
- 4 Grau - Filter
- 5 Kollimatorlinse
- 6 Dove - Prisma



Retinometer : Strahlengang

2. Akkommodationsbreite

Die Akkommodation ist definiert als die Fähigkeit die Brechkraft der Linse zu verändern. Klinisch kann dabei so vorgegangen werden, daß normaler Zeitungsdruck in 30 cm Abstand abgelesen wird, während Plus- und Minusgläser so lange vorgeschoben werden bis der Proband den Druck nicht mehr lesen kann.

Die jeweils stärksten sphärischen Werte werden notiert und ergeben in Absolutbeträgen die Akkommodationsbreite in Dioptrien.

3. Farbsinnprüfung

Es wurden zwei bei der klinischen Prüfung des Farbsinns übliche Methoden angewandt:

a) Test mit den Tafeln nach Ishihara:

Der Ishihara Test dient der schnellen Prüfung des Farbsinns. Verwendet wird eine Serie "pseudoisochromatischer" Tafeln von Ishihara. Auf diesen Tafeln sind mittels verschieden großer und verschiedenfarbiger runder Flecken Buchstaben oder Zahlen dargestellt, wobei verschiedenfarbige Flecken gleichen Dunkelstufen des Farbraumes entsprechen. Daher können Menschen mit Störungen des Farbensehens zum Teil diese Zahlen nicht lesen (44).

b) Anomaloskop nach Nagel:

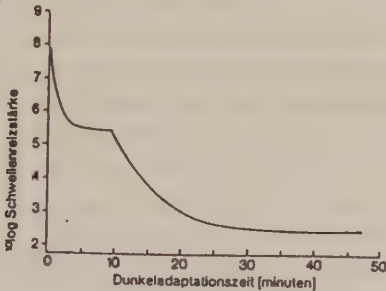
Das Nagel'sche Anomaloskop zeigt im Gesichtsfeld zwei Halbfelder, von denen das obere eine Mischung zwischen Lithiumrot und Quecksilbergrün, das untere Halbfeld ein in der Leuchtdichte abstufbares Natriumgelb liefert. Die Versuchsperson muß nun die beiden Halbfelder so abgleichen, daß für sie diese subjek-

tiv gleich aussehen. Dies geschieht durch Verdrehen von zwei Trommeln, von denen die eine die Rot-Grün-Mischung, die andere die Leuchtdichte des Gelbfeldes reguliert. Durch Einsetzen der dabei ermittelten Zahlenwerte in die Raleigh-Gleichung kann somit das Ausmaß und die Art, aber auch etwaige Veränderungen des Farbsinns überprüft werden(45).

4. Adaptometrie

Zu den optischen Leistungen des Sehorgans gehört die Fähigkeit sich an verschiedene Helligkeiten anzupassen: Bei diesen adaptiven Vorgängen spielen neben der Pupillenweite, der Lage des dynamischen Gleichgewichts zwischen dem lichtinduzierten Sehfärbstoffzerfall und der vorwiegend enzymatisch kontrollierten Regeneration des Sehfärbstoffs, dem Verhalten des Pigmentepithels auch neuronale Mechanismen eine wichtige Rolle. Die Sehfärbstoffe der Stäbchen und Zapfen haben unterschiedliche spektrale Extinktionskurven, welche den Purkinje-Shift bewirken. Der im Ablauf jeder Dunkeladaption sichtbare Übergang von Zapfen zu Stäbchen, der sich durch einen deutlichen Empfindlichkeitssprung kenntlich macht, wird als der Kohlrausch'sche Knick bezeichnet. Da adaptives Verhalten altersabhängig ist und physiologischerweise mit dem Alter abnimmt, muß dies bei der Auswertung mit berücksichtigt werden.

Abbildung 4



Dunkeladaptationskurve des Menschen

Für das Lithium Screening-Programm wurde das Goldmann-Adaptometer von der Firma Hag und Streit verwendet.

Vorbereitend wurden alle Probanden 20 Minuten dunkeladaptiert. Anschließend wurde ihnen jede Minute ein Lichtreiz mit jeweils von Null ansteigender Lichtstärke präsentiert und die zur Wahrnehmung nötige Zeit festgehalten.

5. Nyktometrie

Sofort im Anschluß an die Adaptometrie wurde jeder Proband dem Nyktometertest unterzogen; die Testbedingungen waren somit im Hinblick auf die Adaption identisch. Verwendet wurde das Nyktometer nach Comberg. Grundlage dieser Untersuchung ist die Tatsache, daß das Sehen im Leuchtdichtegebiet zwischen 0,02 und 50 asb größere Schwierigkeiten bereitet als das Sehen bei höheren oder niedrigeren Leuchtdichten. Es wurden Testzeichen nach Hartmann verwendet, deren Erkennbarkeit im wesentlichen von der Unterschiedsempfindlichkeit abhängt.

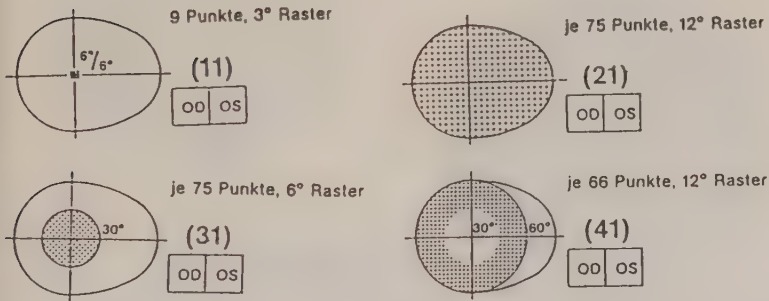
Kreisscheiben mit einer Nase, entsprechend dem Innern des Landolt'schen Ringes, von konstanter Größe, aber abnehmendem Kontrast, werden dem Probanden bei gleicher Umfeldbeleuchtung dargeboten. Die jeweils größtmögliche Leuchtdichte wird registriert.

6. Perimetrie

Die Gesichtsfelduntersuchung wurde mit dem rechnergesteuerten Perimeter - Octopus - der Firma Interzeag durchgeführt.

Jeweils vier verschiedene Programme kamen zur Anwendung, die sich sowohl bezüglich des gewählten Gesichtsfeldauschnitts, als auch in der Anordnung der Meßpunkte (Raster) unterschieden.

Abbildung 5



Anordnung der Meßpunkte der vier angewandten Gesichtsfelduntersuchungen. Die Nummern für das jeweilige Programm in Klammern.

OD : Rechtes Auge

OS : Linkes Auge

Die Lage und die Dichte dieser Stellen werden durch das jeweils gewählte Raster vorgegeben (s. Abbildung 5)
Diese Punkte können sowohl in Punktwertausdrücken, gemessen in db (bzw cd/m^2) oder aber als Graustufenraster ausgedruckt werden (Abbildung 6).

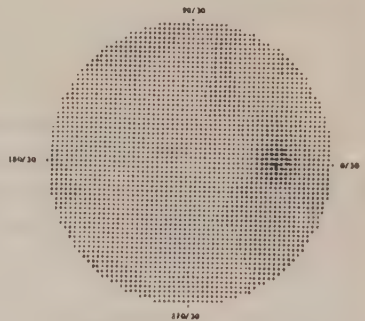
Abbildung 6

Summary given name: BSEL3HC EALF
Date of birth: 22.07.1946
Person number: 8010.614
Estimated number with time: 29.03.1982 9.33
Correction (age, sex, + 0.00) + 0.00 + 0.00 + 0
Distance to point measurement: 7.00 12
Date of recording: 5
Person ring:
Program number: 31
Number of repetitions: 403
Flare positive answers (%): 0
Flare negative answers (%): 0

Summary given name: BSEL3HC EALF
Date of birth: 22.07.1946
Person number: 8010.614
Estimated number with time: 29.03.1982 9.33
Correction (age, sex, + 0.00) + 0.00 + 0.00 + 0
Distance to point measurement: 7.00 12
Date of recording: 5
Person ring:
Program number: 31
Number of repetitions: 403
Flare positive answers (%): 0
Flare negative answers (%): 0



FLUCTUATIONS (S.H.S.): 1.0 00 LUM. INTERVAL: 4



FLUCTUATIONS (S.H.S.): 1.0 00 LUM. INTERVAL: 4

Summe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100										

Darstellung der Gesichtsfelder in Graustufenraster und Punktwertausdruck

Der Vorteil des Systems Octopus besteht im wesentlichen in der schnellen reproduzierbaren exakten Gesichtsfeldbestimmung, die auf der Grundlage identischer Bedingungen, unabhängig vom Untersucher durchgeführt werden kann. Bestimmt wird also die Unterschiedsschwelle für ein fest eingestelltes Leuchtdichteniveau.

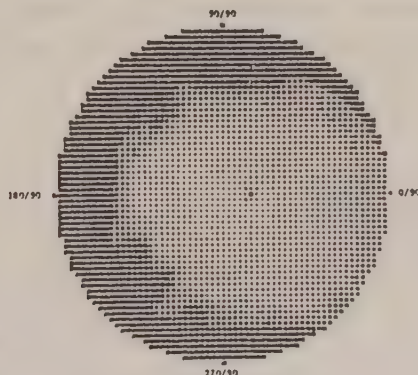
Vom Gesichtsfeld sich teilweise überlappende und vom Raster mit unterschiedlicher Auflösung arbeitende Programme konnten vom Rechner zu einer sehr genauen, die Resultate aller benützten Programme berücksichtigenden Darstellung kombiniert werden (Abbildung 7).

Abbildung 7

Kombinationsdarstellung der Programme 11, 21, 31 und 41 im Graustufenraster-Ausdruck

Surname, given names: LACROIX, LOUIS
 Date of birth: 18.03.1941
 Patient number/eye: 1762.118
 Examination numbers: 12/13/14/15/
 Date of consult: 3
 Refraction: 1
 Program numbers: 1*11/ 1*21/ 1*31/ 1*41/

Date of printout: 27.09.1982



9 mm	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

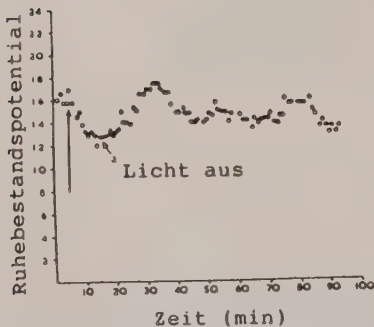
Diese Messung der Netzhautempfindlichkeit bedeutet die Bestimmung der Leuchtdichteunterschiedsempfindlichkeit (LUE) an bestimmten Stellen in der menschlichen Netzhaut.

Obwohl die Polarität des Auges seit Jahren genutzt wird, um Augenbewegungen zu registrieren (daher Elektrookulogramm = EOG) hat diese Methode relativ spät Eingang in die Augenheilkunde zur objektiven retinalen Funktionsdiagnostik gefunden.

Voraussetzung hierfür waren die Beobachtungen von Arden und Kelsey. Sie stellten nämlich fest, daß das Ruhebestandspotential keine konstante Größe ist.

Der Betrag des Ruhebestandspotentials verändert sich fortlaufend, obwohl gleiche äußere Bedingungen herrschen (Helligkeit, Dunkelheit). Durch Variation der Beleuchtung verstärkt sich dieser Wechsel. Dabei vermindert sich bei Dunkeladaptation das Ruhepotential in Form einer gedämpften Schwingung und erreicht seinen ersten Tiefpunkt nach ca. 10 Minuten (Dunkeltal).

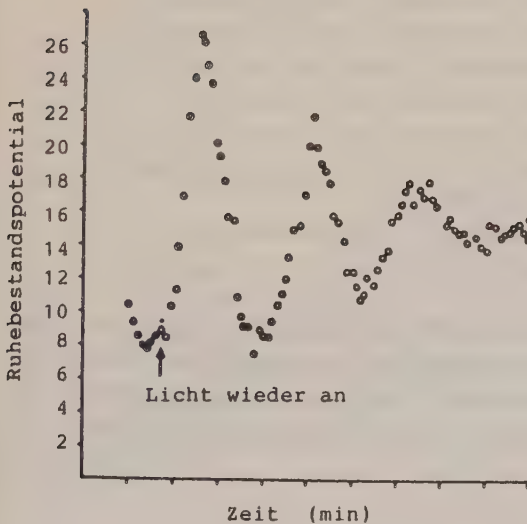
Abbildung 10



Ruhebestandspotential-
schwingung während der
Dunkeladaptation
Ruhebestandspotential:
dimensionslos

Diese Schwingung hat eine Periode von 25 Minuten und ist nach 90 Minuten stabilisiert (5). Dieses Dunkeltal ist immer konstant, das heißt es ist kein Zusammenhang zu vorhergehender Lichtadaption zu erkennen. Beim Übergang vom skotopischen zum photopischen Bereich steigt das Ruhepotential und erreicht sein Maximum nach 9 - 12 Minuten, um trotz bleibender Belichtung wieder abzufallen.

Abbildung 11



Ruhebestandspotentialschwung während der Helladaption

Für einen normalen Anstieg der elektrookulographischen Kurve sind nach Arden folgende Faktoren nötig:

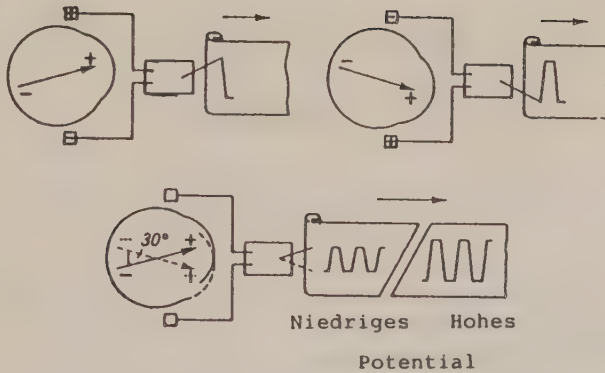
- /1/ Funktionsfähigkeit der Stäbchen
- /2/ Intaktes Pigmentepithel
- /3/ Kontakt zwischen Sinneszellen und Pigmentepithel
- /4/ Ausreichende Versorgung der Aderhaut

Heck und Pabst meinen, daß das Ruhepotential durch den Stoffwechsel des Pigmentepithels gebildet wird, während sein Verhalten mit der Aktivität der Sinneszellen verbunden ist.

Experimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, daß das Pigmentepithel die wichtigste retinale Struktur für ein normales Ruhepotential (5) sein könnte. Ohne Lichtabsorption durch die Purpura kommt kein Lichtgipfel zustande. In jedem Fall ist für ein normales Verhalten der Kontakt zwischen Pigmentepithel und Sinnesepithel notwendig. Dieses Verhalten wird unter standardisierten Bedingungen gemessen, wobei die in Licht und Dunkelheit sich verändernden Ruhepotentiale erfasst werden.

Klinisch wird dabei so vorgegangen, daß der Proband mit unterstütztem Kinn vor einer Halbkugel sitzt, in welcher mit jeweils horizontalem Seitenabstand von 30 Grad zwei Lämpchen alternierend aufleuchten. Die jeweils folgenden Bulbusbewegungen erzeugen Potentialschwankungen (s.o.), welche von zwei temporal und nasal seitlich des Auges auf der Haut fixierten Elektroden für jedes Auge getrennt abgegriffen werden.

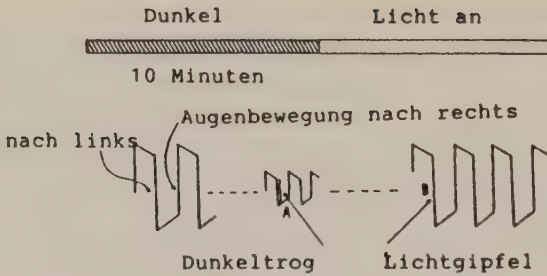
Abbildung 12



Schema zur Ableitung des EOG

Nach Löschen des Umgebungslichtes wird nach 10 - 12 Minuten ein Amplitudenminimum erreicht. Anschließend wird eine helle Umgebungsbeleuchtung eingeschaltet und nach etwa 10 Minuten die Spitzenamplitude registriert, wonach die Untersuchung abgebrochen wird.

Abbildung 13



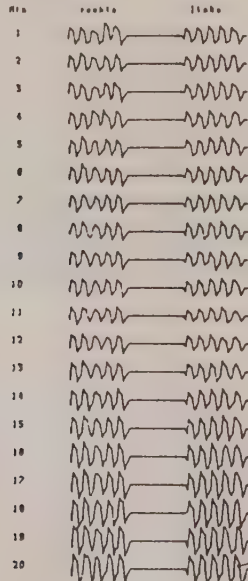
Schema der Ableitung

Ableitung des Ruhebestandspotentials

1. - 10. Minute: dunkeladaptiertes Auge

11.- 20. Minute: lichtinduzierter Amplitudenanstieg

8:MG528102.EDG



Es gibt verschiedene Methoden, diesen lichtinduzierten Amplitudenanstieg mit Berücksichtigung des Dunkeltals zu berechnen.

Berechnung:

1. des von Arden vorgeschlagenen Quotienten

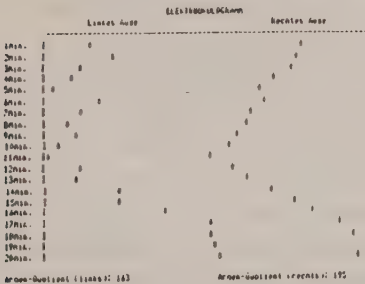
$$AQ = \frac{\text{Lichtgipfel}}{\text{Dunkeltrog}} \times 100$$

2. des Verhältnisses der $\frac{20}{10}$ Minute $\times 100$

3. des $\tan \alpha$ des Winkels der Anstiegsteilheit

Alle drei Methoden der Auswertung sind gleichrangig.

Abbildung 14



Berechnung des Arden-
quotienten über den
 $\tan \alpha$ des Winkels der
Anstiegsteilheit

8. Das Elektroretinogramm (ERG)

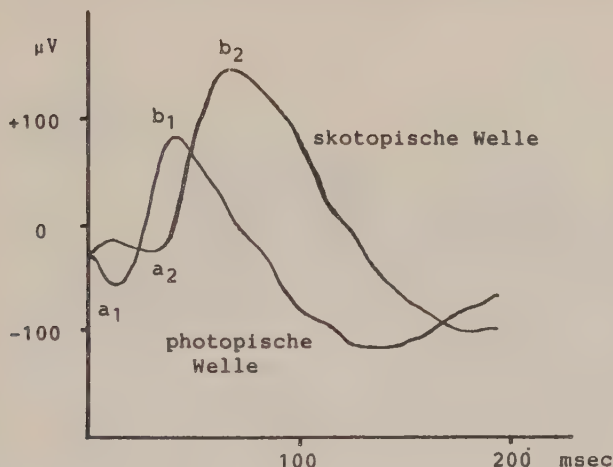
Wie bereits festgestellt, kann das Auge als ein Dipol aufgefaßt werden, wobei die Cornea positiv, die Netzhaut negativ geladen erscheint (Abb. 9). Im Ruhezustand besteht ein Ruhezustandspotential mit konstantem Stromeinfluß.

Empfängt die Netzhaut nun einen Lichtreiz, so wird diesem "Ruhestrom" ein "Aktionsstrom" überlagert, der mittels spezieller Anwendung abgeleitet und gemessen werden kann und ERG genannt wird. Dieses Summenaktionspotential ist eine polyphasische Kurve, die im wesentlichen aus einer negativen a-Welle und einer positiven Erhebung, der b-Welle besteht (siehe Abb. 15).

Der Proband befand sich in medikamentöser Mydriasis. Ausgelöst wurde das ERG durch einen schwach Weiß-Stimulus oder durch einen Blau-Stimulus. Ähnlich wurde nach festgelegter Voradaptation das photopische ERG ausgelöst. Die Summenaktionspotentiale der Netzhaut wurden über eine Cornealelektrode (Henkes-Elektrode), wie in der klinischen Routine verwendet, abgeleitet, vom Rechner gemittelt und getrennt nach photopischem und skotopischem Kurvenverlauf ausgeplottet.

Zur Anwendung kamen die Amplituden und die Latenzen der a- und b-Wellengipfelzeit, gemessen von der isoelektrischen Linie.

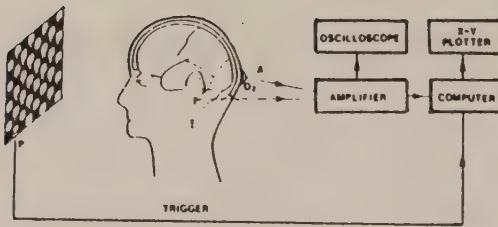
Abbildung 15 : Elektroretinogramm des Probanden M. (20J)
vor Lithiumapplikation



9. Visuell evozierte cortikale Potentiale (VECP)

Vom visuellen Cortex lassen sich als Antwort auf bestimmte, im Objektraum vorgenommene visuelle Stimulationen Potentiale aus dem EEG ableiten. Diese elektroencephalographischen Potentiale werden als visuell evozierte cortikale Potentiale bezeichnet. Mit Hilfe des VECP können retino-cortikale Übertragungseigenschaften untersucht werden. Die Bestimmung des VECP kann durch die Verwendung eines Blitzes als Stimulus gewonnen werden. Reproduzierbare aussagekräftigere Ergebnisse erhält man jedoch, wenn man als Stimulus nicht Blitze, sondern wie in der Klinik üblich, dem Patienten ein alternierendes (2/s) Schachbrettmuster variierbarer Größe anbietet (Plattern reversal stimulation). In dieser Studie wurde ein Schachbrettmuster von 15' gewählt.

Abbildung 16



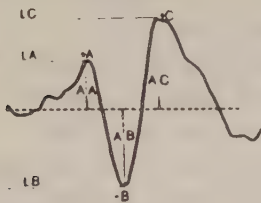
Schematisches Diagramm der Elektroden-
lokation und elektronischen Ausrüstung
zur VEP-Ableitung

A = aktive Elektrode am Os occipitale

I = Indifferenzelektrode am Ohrfläppchen

Zur Auswertung kam entsprechend der internationalen Vereinbarung ausschließlich die Höhe bzw. Amplitude und die Latenz der sogenannten B-Welle oder auch p 100 genannt.

Abbildung 17



VEP - Meßmethode :

AA = A-Wellenamplitude

AB = B-Wellenamplitude

AC = C-Wellenamplitude

LA = Latenz der A-Welle

LB = Latenz der B-Welle

LC = Latenz der C-Welle

IV Ergebnisse

1. Retinale Sehschärfe

Für neun Augen ($n = 5$ Probanden) konnte am Ende der Lithiumapplikation eine Verbesserung, bei sieben Augen ($n = 4$ Probanden) eine im Vergleich zur Leerwertsmessung gleichbleibende retinale Sehschärfe registriert werden. Die Meßwerte bewegten sich fast ausschließlich im Bereich von 0.8 - 1.0. Bedingt durch die in diesem Retinometerbereich äusserst geringen Unterschiedsschwellen sind subjektive Faktoren nicht auszuschließen. Hinzu kommt außerdem noch die Tatsache, daß die zentrale Sehschärfe im Bereich von 0.8 - 1.0 vorwiegend von anatomischen Verhältnissen, unter anderem der Rezeptordichte, bestimmt wird. Pharmakologische Einflüsse können nur Simultankontraste beeinflussen, die bei diesen Meßwerten eine äußerst geringe Rolle spielen. Ein Einfluß von Lithium auf diesen ophtalmologischen Parameter kann aus diesen Gründen nicht erkannt werden.

2. Visus

Die Visusmessung erfolgte unter klinischen Bedingungen. Geringe individuelle Schwankungen lagen innerhalb der normalen Streubreite und zeigten keine übereinstimmende Tendenz.

3. Akkomodationsbreite

Die Akkomodationsbreite der einzelnen Probanden verhielt sich relativ stabil. Die Messungen blieben innerhalb der zu erwartenden Abweichungen. Es ergaben sich keine Auffälligkeiten oder übereinstimmende Tendenzen.

Ein Nachweis des Einflusses von Lithium auf die Akkommodationsbreite konnte im Rahmen dieser Pilotstudie nicht erbracht werden.

4. Farbsinnprüfung

Die Farbsinnprüfung ergab mit den verwendeten Methoden keine Veränderung der Werte unter Lithiumeinfluß.

Ein bei zwei Probanden in den laufenden Untersuchungsvorgang eingeschobener dichromatischer Farbtest nach Farnsworth-Panel-D15 war ebenso negativ.

5. Adaptometrie

Alle Probanden lagen sowohl in der Voruntersuchung als auch im gesamten Verlauf der Studie mit ihren Untersuchungsergebnissen deutlich über der altersentsprechenden Normkurve und das sowohl im Verlauf der Zapfen-, als auch der Stäbchenadaptionsskurven. Das heißt, daß bei allen Probanden die Leuchtdichteempfindlichkeit höher war, als es der Altersnorm entspricht.

Von geringen Adaptionsschwankungen abgesehen, konnte eine Veränderung des Adaptionsverhaltens unter Lithium nicht festgestellt werden. Diese geringen Schwankungen waren sowohl subjektiv verursacht, da sie weder einheitlich waren noch eine Tendenz erkennen ließen.

6. Nyktometrie

Die Prüfung des Dämmersehens mit dem Rodenstock Nyktometer erfolgte jeweils mit und ohne Blendung. Im Vergleich zur Voruntersuchung konnte am Ende der Lithiumapplikation bei sechs Probanden mit und bei fünf Pro-

banden ohne Blendung keine Veränderung registriert werden. Unter Blendung konnte bei zwei Personen eine Verbesserung des Dämmersehens von 1.66 auf 1.46, bzw. von 1.25 auf 1.14, bei zwei Personen ohne Blendung eine Verbesserung von 1.66 auf 1.25, bzw. 1.46 auf 1.14 und bei einer weiteren Person bei der Untersuchung ohne Blendung eine Verschlechterung von 1.25 auf 1.46 festgestellt werden.

Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die bei einem nur kleinen Probandenanteil gemessenen Kontrastunterschiede zu geringfügig und zu widersprüchlich sind, als daß ein Lithiumeinfluß angenommen werden könnte.

7. Perimetrie

Programm 11 und 21 (siehe Abb. 9) wurden "per Hand" ausgewertet. Dabei zeigte sich bei keinem Probanden unter Lithiumapplikation eine Veränderung der Leuchtdichteunterschiedlichkeitsempfindlichkeit (LUE).

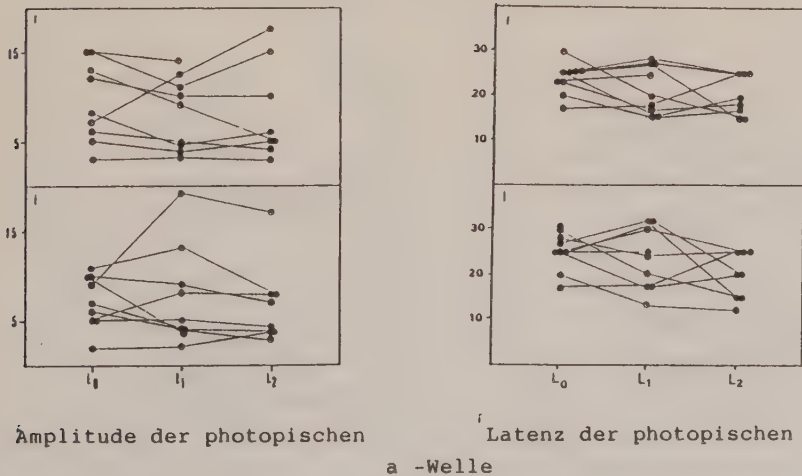
Einige Punkte, gemessen in db, variierten zwar im Verlauf der Untersuchung (siehe Abb. 10). Gesichtsfeldbestimmungen, durchgeführt an einer gesunden, nicht unter Lithiumeinfluß stehenden Kontrollperson, zeigten jedoch vergleichbare LUE-Schwankungen.

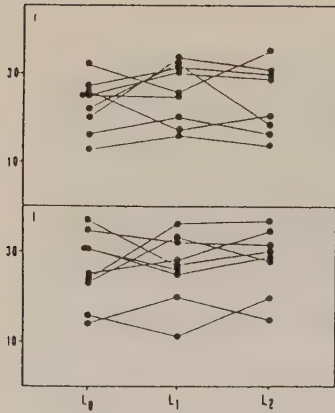
Programm 31 und 41 wurden mittels eines rechnergesteuerten Statistikprogramms (t-Test) auf signifikante Veränderungen im Verlauf der Screening-Untersuchung hin geprüft. Zwar kamen aus technischen Gründen nicht alle Untersuchungen zur Anwendung, es konnte jedoch gezeigt werden, daß die gemessenen Veränderungen, wie bei Normalkollektiven, relativ gering und zum Teil auch gegensinnig waren. Ein meßbarer Einfluß von Lithium auf die LUE konnte somit nicht verzeichnet werden.

8. Elektroretinographie

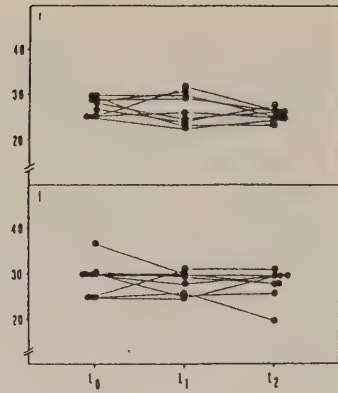
Sowohl das photopische, als auch das skotopische ERG zeigten bei allen Probanden in der Null-Messung und unter Lithiumapplikation keine merklichen Unterschiede. Die bei den Messungen aufgetretenen Abweichungen der Amplituden und Latenzen der Gipfelzeiten bewegten sich stets in einer Größenordnung, wie sie auch bei Normalkollektiven zu beobachten sind. Ein Einfluß von Lithium auf diesen Parameter konnte im Rahmen dieser Studie nicht festgestellt werden.

Abbildung 18



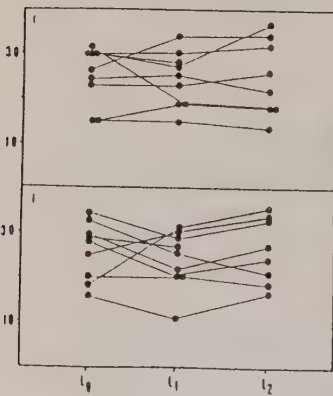


Amplitude der photopischen

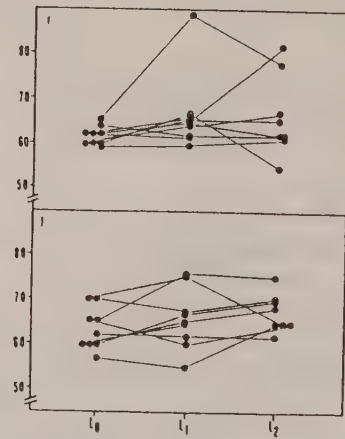


Latenz der photopischen

b - Welle



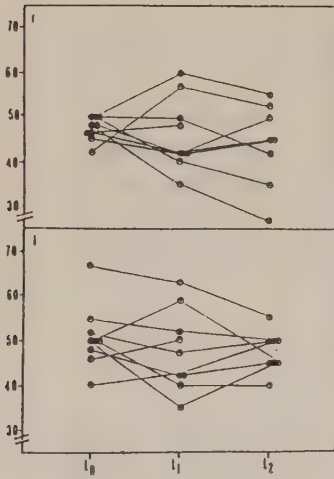
Amplitude der skotopischen



Latenz der skotopischen

b - Welle

Latenz der photopischen b-Welle

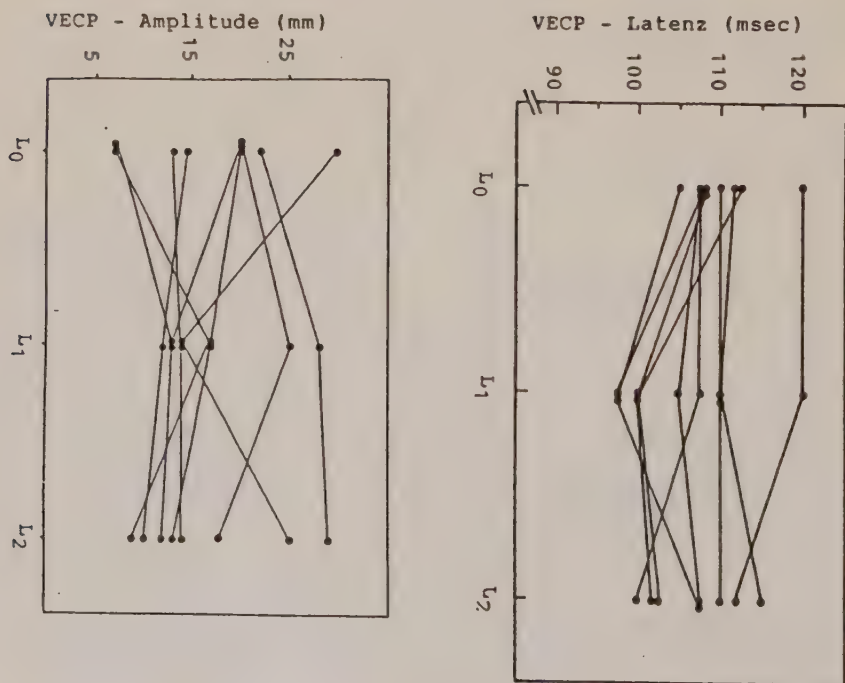


9. Visuell evozierte cortikale Potentiale

Zur Auswertung kamen die Amplitude und die Latenz der ersten Negativität (b-Welle oder p 100).

Dabei zeigte sich, daß sowohl die Amplitude, als auch die Latenz der p 100 Welle Schwankungen aufwiesen, die innerhalb der Grenzen lagen, wie sie auch bei Normal--kollektiven gemessen werden. Ein Einfluß der Lithium-applikation auf das VEP ist somit nicht zu erkennen.

Abbildung 19

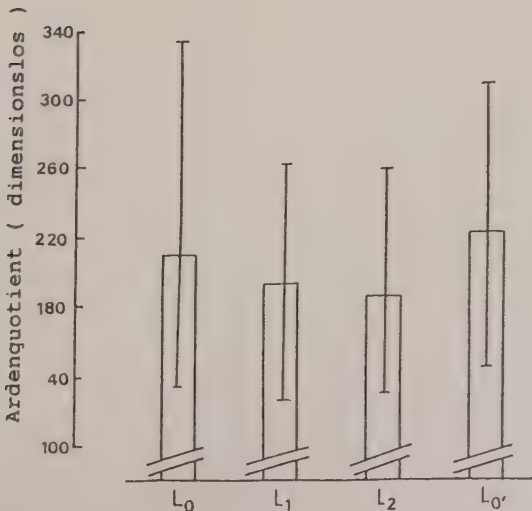


10. Elektrookulogramm (EOG)

Im EOG konnte bei einer Person auf beiden Augen eine relative Konstanz, bei einer weiteren Person eine Zunahme des Arden - Quotienten (AQ) unter Lithiumeinfluß gemessen werden, während hingegen bei drei Probanden eine Abnahme auf einem Auge bei relativer Konstanz des AQ des anderen Auges registriert wurde. Vier Probanden hingegen zeigten auf beiden Augen eine deutliche Reduktion des AQ. Auf Grund dieser Ergebnisse wurde nach mindestens 14-tägiger Tablettenpause das EOG erneut gemessen. Dabei zeigte sich bei allen Personen mit deutlicher AQ-Reduktion unter Lithiumapplikation nach dieser Tablettenpause eine zum Teil überschießende Anhebung des Arden - Quotienten.

Wenn man nicht den AQ für jedes Auge getrennt, sondern den mittleren AQ ($\bar{AQ}$) beider Augen für jeden Probanden in Abhängigkeit von der Lithiumapplikationsdauer betrachtet, ergibt sich folgendes Bild:

Abbildung 20



Es zeigte sich am 5. Tag (L_1) der Lithiumapplikation eine ungefähr 5%ige Reduktion und am 10. Tag (L_2) eine ca. 10%ige Reduktion des mittleren AQ. Diese Reduktion ist signifikant auf der 5%.Basis (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

Ebenso ist mit 95%iger Wahrscheinlichkeit die Normalisierung (L_0) nach der mindestens 14-tägigen Tablettenpause statistisch signifikant.

Tabelle 3

Mittlerer Ardenquotient (rechtes und linkes Auge) als Funktion der Lithiumapplikation bei acht gesunden Probanden

Proband Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	Mittelwert
L ₀	187,0	198,5	135,5	337,5	175,5	249,0	166,0	230,0	210,0
L ₁	204,0	170,0	127,5	252,5	169,5	262,5	139,0	246,0	194,4
L ₂	164,5	155,5	131,5	258,5	171,5	265,0	163,0	217,5	190,9
L _{0'}	209,5	204,5	--	313,0	146,5	306,0	180,0	229,5	227,0

E Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Lithiumeffekte auf ophthalmologisch - elektrophysiologische Parameter geprüft. Bei der Analyse aller vorliegenden Ergebnisse konnte ein Einfluß von Lithium auf den Arden-Quotienten (AQ) festgestellt werden.

Der unter Lithiumapplikation reduzierte AQ war 14 Tage nach Abbruch der Medikation voll reversibel. Auf Grund der Methodik kann nicht festgestellt werden ob der Dunkel-
trog, der Hellgipfel, oder möglicherweise beide Variablen unter Lithium beeinflußt werden. Abgesehen davon beschreibt der AQ ja lediglich das Verhalten des corneofundalen Potentials (CFP) auf Änderungen der retinalen Beleuchtung. Die Änderung des CFP beruht auf langsamen Empfindlichkeits-
änderungen, die Adaptionseigenschaften unterliegen. Diese sind abhängig von Pupillengröße, Wanderung der Pigmentzellen, Belichtung der Photorezeptorzellen und durch neuronale Änderungen der Retina.

Höchstwahrscheinlich sind Adaptionsvorgänge eng mit visueller Erregung verknüpft, wobei die Wechselwirkung selbst noch unklar bleibt. (Das betrifft Stäbchen und Zapfen gleichermaßen.) (6)

Licht bewirkt eine sterische Transformation des Photopigments. In Folge eines Kopplungsmechanismus kommt es an der Zellmembran des Photorezeptors zur Hyperpolarisation. Dieser Lichtstrom in Stäbchen und Zapfen hat einige besondere Eigenschaften:

/A/ Der Dunkelstrom in Zapfen und Stäbchen wird durch Natrium aufrechterhalten, während Licht den Dunkelstrom unterdrückt (59).

/B/ In Zapfen und Stäbchen sind Dunkel- und Lichtstrom von verschiedenen Ionenkonzentrationen abhängig:

- * Kalium verhält sich umgekehrt proportional zum Photostrom und in geringerem Umfang zum Dunkelstrom (60)
- * Lithium bewirkt im Austausch mit Natrium einen Abfall, sowohl des Photo- als auch des Dunkelstroms (59)
- * Die extrazelluläre Kalziumkonzentration verhält sich umgekehrt proportional zum Dunkel- und Photostrom (62)

Diese beschriebenen Veränderungen sind schnell und reversibel.

/C/ Oubain, das die Na^+/K^+ -ATPase hemmt, reduziert den Dunkelstrom und den Photostrom, wobei aber diese Effekte durch zusätzliche Gabe von Natrium wieder verschwinden (12).

Der Kopplungsmechanismus selbst bleibt ein ungelöstes Problem. Es gibt einige Untersuchungsberichte, wonach die Rolle von Kalzium als intrazellulärer Transmitter (62) durch einen anderen ergänzt werden könnte, der vor allem für die ziemlich schnellen Vorgänge verantwortlich ist. Einige Hinweise sprechen in diesem Zusammenhang für cGMP oder cAMP (36). Wahrscheinlich hat Lithium weniger einen direkten Einfluß auf den Photopigmentmetabolismus als vielmehr nur indirekt auf Grund veränderter intrazellulärer Transmitter, wie zum Beispiel Kalzium Veränderungen langsame Adaptionseigenschaften bewirkt, wie sie auch die Dunkeladaption darstellt. Schnelle Veränderungen der Adaptionseigenschaften, gemessen mittels ERG, konnten nicht registriert werden.

Licht vermindert ebenso den Dunkelstrom und man kann spe-

kulieren, ob Lithium Licht in seinen Auswirkungen auf die Retinaschicht von Vertebraten "imitiert". Bei einer Nachfolge-Studie mit einer Gruppe von Patienten, die einer Lithiumtherapie bedürfen, könnten die oben genannten Veränderungen als Parameter individueller Ansprechbarkeit auf Lithium untersucht werden. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um die sogenannten "non-responder" in den EOG-Ableitungen dieser Lithiumstudie richtig zu deuten. Möglicherweise zeigen sich dann auch Beziehungen zu den "non-respondern", d.h. Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Lithium-Prophylaxe ansprechen.

F Zusammenfassung

Der Wirkungsmechanismus der Lithiumtherapie affektiver Erkrankungen ist bis heute nicht bekannt.

Die geringe therapeutische Breite von Lithium erfordert regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen. Prospektive Untersuchungen größerer Kollektive haben für die Prophylaxe affektiver Erkrankungen wirksame Plasmaspiegel von 0.6 bis 1.0 mval/l ergeben. Es gibt aber Patienten bei denen diese Werte schon toxische Effekte haben oder die für einen optimalen Therapieerfolg höhere Dosierungen benötigen. Darüber hinaus gibt es Patienten, die trotz richtiger Indikationsstellung auf die Lithiumtherapie nicht ansprechen (Non-responder).

Auf der Suche nach einem Indikator, um die individuelle Ansprechbarkeit mit Hilfe eines objektiven, zentralnervösen Parameters zu prüfen und die Einstellung exakter vorzunehmen als dies über den Lithiumplasmaspiegel bisher möglich ist, bildeten die Untersuchungen von Aldenhoff und Lux die Grundlage der hier vorgestellten Arbeit. Nach deren Befunden über die Effekte von Lithium auf Nervenzellen ist der lithiuminduzierte intrazelluläre Kalziumkonzentrationsanstieg möglicherweise verantwortlich für die neurobiologische Wirkung dieser Substanz. Visuelle Erregung in der Retina, das heißt Transformation von Licht in neuronale Impulse benötigt Ca^{++} als intrazellulären Transmitter. Daß die Lithiumapplikation die intrazelluläre Kalziumkonzentration in den Photorezeptorzellen beeinflusst und somit die visuelle Erregung meßbar verändert, war die Arbeitshypothese dieser Studie.

Da über die Art und das Ausmaß der Veränderungen nur spekuliert werden konnte, wurde eine größtmögliche Anzahl

von ophthalmologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen nach einem für alle Probanden identischen Zeitplan durchgeführt.

Aus einem größeren Kollektiv junger gesunder Freiwilliger wurden nach eingehender ärztlicher Voruntersuchung acht Probanden, sieben Männer und eine Frau, ausgewählt. Alle Personen waren augengesund.

Die Testpersonen erhielten 10 Tage lang oral Lithium.

Die Lithium - Serumspiegel bewegten sich innerhalb der therapeutischen Breite von 0,5 bis 1,0 mval/l. Vor (L_0), während (L_1) und am Ende (L_2) der Lithiummedikation wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Adaptometrie, Nyktometrie, Visus, Farbsehen, Akkomodationsbreite und retinale Sehschärfe, Perimetrie und die elektrophysiologischen Untersuchungen ERG, EOG und VECF.

Dabei zeigten die Ergebnisse einen Einfluß der Lithiumapplikation auf das corneofundale Potential, gemessen im EOG. So konnte unter Lithium am 5. Tag der Tabletteneinnahme ein durchschnittlicher Abfall von 5%, am 10. Tag ein Abfall von 10% festgestellt werden. Die Reduktion ist signifikant auf dem 5% - Niveau (Wilcoxon - Test für paarige Stichproben).

Nach 14 - tägiger Tablettenpause wurde die Messung des corneofundalen Potentials wiederholt. Es konnte eine statistisch signifikante Normalisierung des Arden - Quotienten festgestellt werden.

Der Ursprung des corneofundalen Potentials ist vermutlich im Außensegment der Photorezeptoren und im retinalen Pigmentepithel lokalisiert. Das Membranpotential der Photorezeptorzelle resultiert aus dem Natrium - Ionenfluß entlang der Zellmembran. Lichtinduzierte Kalziumfreisetzung verändert dieses Membranpotential.

Die Veränderung des AQ unter Lithium kann als Einfluß von Lithium auf diesen Prozeß interpretiert werden. So stellt möglicherweise die lithiuminduzierte EOG-Veränderung einen nützlichen Parameter dar, um die individuelle Ansprechbarkeit des ZNS auf Lithium zu prüfen.

Literaturverzeichnis

- 1 Aldenhoff, J. B. and Lux H. D.:
Effects of Lithium on Calcium-Dependant Membrane
Properties and on intracellular Calcium-Concentration
in Helix Neurons
in: Basic Mechanism in the Action of Lithium
ISBN Excerpta Medica 90219 0520 5
- 2 American Psychiatric Association
Task Force on Lithium Therapy (1975):
The current status of lithium therapy: Report of the
APA Task Force
Am. J. Psychiatry, 132: 997 - 1001
- 3 Arfwedson, A.
Undersökning af nagra vid Utö Jernmalmsbrott före-
kommande Fossilier, och af ett deri funnet eget Eldfast
Alkali. Afhandl. Fysik, Kemi, Mineral. 6: 145-176, 1818
- 4 Baastrup, P. C. (1969)
Practical clinical experience concerning lithium treat-
ment
- 5 Balzl Jean, Stangos Nicolas, Karol Silvio and Spiri-
tus Micheline
Ocular Electrophysiology
Georg Thieme Publishers Stuttgart 1977
- 6 Bastian, B. L., Fain, G. L.
Lihgt adaption in toad rods: Requirement for an in-
ternal messenger?
Journal of Physiology 1979: 297, 493-520
- 7 Bortoff, A. and Notton, A. L.:
Vision Research, 7253 (1967)
- 8 Brown, J. and Stuart McLaughlin:
Diffusion of calcium ions in retinal rods
Journal of Gen. Physiology Vol 77 April 1981

- 9 William E. Bunney, Jr. and Dennis L. Murphy
The Neurobiology of Lithium in Neurosciences Research Program (1976)
- 10 Cade, J. F. (1949): Lithium salts in the treatment
of psychotic excitement.
Med. J. Aust., 2: 349-352
- 11 Carroll, Bernard
Prediction of Treatment Outcome with Lithium
Arch. Gen. Psychiatry 36: 870-878, 1979
- 12 Ceretto, L.
Influence of sodium, potassium and chloride ions on
the intracellular responses of turtle photoreceptors
Nature 1973: 241.401-403
- 13 Chang S. Sidney u.a.
Pharmacokinetics of Lithium: Predicting optimal dosage
in Lithium - Controversies and unresolved issues
Excerpta Medica (1979)
- 14 Cone, R. A.
In: Biochemistry and Physiology of Visual Pigments
Ed.: Langer, 267-282 (1973)
- 15 Cooper, T. B., Gershon, S., Kline, N. S., Schou, M.:
Lithium - Controversies and unresolved issues
Excerpta Medica (1979)
- 16 Corcoran, A. C., Taylor, R. D. and Page, J.:
Lithium poisoning from the use of salt substitutes
J. Amer. med.Ass.139: 685-688, 1949
- 17 Davis, J. M. and Pann, W. E.
Lithium Ann. Rev. Pharmacol., 1971: 11, 285
- 18 Duhm, J.
Lithium Transport Pathways In Erythrocytes
in: Basis Mechanisms in the Action of Lithium
Ed.: Emrich, H. M., Aldenhoff, J. B., Lux, H. D.
Excerpta Medica 1982

- 19 Emrich, H. M. and Reich, R.
The effect of Ca^{++} on the metarhodopsin I-II transition
I : Experiments
II: Model calculations and hypothesis on a molecular
mechanism of visual excitation
Pflügers Archiv 364, 17-28 (1976)
- 20 Fain, G. L. and Dowling, J. E.
Intracellular recordings from single rods and cones
in the mudpuppy retina
Science (Wash. D.C.)180: 1178-1181 (1973)
- 21 Fyro, B., Petterson, U., Sedvall, G.
The effect of Lithium treatment on manic symptoms
and levels of monoamine metabolites in cerebrospinal
fluid of manic patients
Psychopharmacologia 44: 99-103, (1975)
- 22 Garrod, A. B.
Gout and Rheumatic Gout
Walton and Maberly, London (1859)
- 23 Gibb, G. D.
Note on the action of bromides of lithium, zinc and lead.
Rep. 34th meet. Brit. Ass. adv. Sci., Sept. 1864
Transact. p. 123. London 1865
- 24 Greil, W., Becker, B. F., Duhm, J.
On the relevance of the red blood cell/plasma lithium
ratio
in Lit.-Nr.: 14, S.209-217
- 25 Greil, W., Broucek, B., Klein, H. E. and
Engel-Sittenfeld P.
Diskontinuation of lithium maintenance therapy:
Reversibility of clinical, psychological and neuro-
endocrinological changes
In: "Basic Mechanisms in the Action of Lithium",
H. M. Emrich, J. B. Aldenhoff and H. D. Lux (Eds.)
Excerpta Medica, Amsterdam, 1982

- 26 Grof, p.
Lithium Treatment and Management
in Lit.- Nr.: 14, S. 265 - 281
- 27 Hagins, W.A.
Ann. Revs. Biophys. Bioeng. 1, 131 (1972)
- 28 Hagins, W.A. and Yoshikami, S.
A Role for Calcium in Excitation of Retinal Rods
and Cones
Exp. Eye Research 18: S. 299 - 305 (1974)
- 29 Hullin, R.P.
Minimum effective plasma lithium levels for long-term
preventive treatment of recurrent affective disorders
in Lit. - Nr.: 14, S.333 - 334
- 30 Johnson, F.N.
Lithium Research and Therapy
Academic Press, 1975
- 31 Kleinschmitt, J. and Dowling, J.E.
Intracellular recordings from Gecko photoreceptors
during light and dark adaptation
J. Gen. Physiol. 66: S. 617 - 648 (1975)
- 32 Lévy, E.
Essai sur l'action physiologique and therapeutique
du bromure du lithium
Thesis, Paris 1874. Iber. Leist. ges. Med. 10:
S. 469 - 470 (1876)
- 33 Maggs, R.
in: IV th World Congress of Psychiatry, Part 3
Excerpta Medica, 1967, p. 1137
- 34 Meech, R.W.
The sensitivity of Helix Aspersa neurones to injected
calcium ions
Journal of Physiology, 1973: S. 237, 259 - 277

- 35 Mendelsohn, M.
Die diuretische Wirkung der Lithiumsalze
Dtsche. Med. Wschr. 21: S. 673 - 676 (1895)
- 36 Miller, W.H. and Nicol, G.D.
Evidence that cyclic GMP regulates membrane potential
in rod photoreceptors
Nature 280, S. 64 - 66 (1975)
- 37 Pare, C.M.B. and Sandler, M.
A clinical and biochemical study of a trial of iproniacid
in the treatment of depression
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22, S.247 - 251 (1959)
- 38 Platman, S.R. and Fieve, R.R.
Lithium retention and sodium excretion
Arch. Gen. Psychiat. 20: S.289 pp
- 39 Pollin, W., Cardon, P.V. and Kety, S.S.
Effect of amino acid feeding in schizophrenic patients
treated with iproniacid
Science 133: S. 104 - 105
- 40 Prien, F. Robert
Lithium in the treatment of affective disorders
Clinical Neuropharmacology, Vol 3, edited by H.L.Klawans,
1978
- 41 Radomski, J.L., Fugat, A.N., Nelson, A.A. and Smith, P.U.
The toxic effects, excretion, and distribution of lithium
chloride
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1950: 100, 429 - 444
- 42 Rüppel, H. and Hagins, W.A.
In: Biochemistry and Physiology of Visual Pigments
1973, 257 - 261. Springer Verlag, Berlin
- 43 Schildkraut, J.J.
The catecholamine hypothesis of affective disorders:
A review of supporting evidence

- 44 Schmidt, R.F. and Thews, G
Physiologie des Menschen
Springer Verlag, 17. Auflage, 1977
- 45 Schober, H.
Das Sehen
Leipzig, 1964
- 46 Schou, Mogens
Biology and Pharmacology of the Lithium Ion
Pharmacol. Review. 1957, 9, 17 - 58
- 47 Schou, M., Juel - Nielsen, N., Strömberg, E. and Voldby, H.
The treatment of manic psychosis by the administration
of lithium salts
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17, 250 - 260
- 48 Schou, M., Shaw, M. u. a.
Lithium in recurrent manic - depressive disorder
in: The practitioner, 1973, Vol. 210: 105 - 111
- 49 Serry, M.
The Lithium Excretion Test
Anz. J. Psychiatry 3: 390 - 397, 1965
- 50 Shopsin, B., Johnson, G. and Gershon, S.
Neurotoxicity with Lithium
Differential drug responsiveness
Int. Pharmacopsychiatry, 5, 1970: 170 - 182
- 51 Shopsin, B., Gershon, S., Thompson, H. et al.
Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison
of lithiumcarbonate, chlorpromazine and haloperidol
Arch. Gen. Psychiatry 32: 32 - 42, 1975
- 52 Small, J.G., Small, J.F., Perez, H.C.
EEG, evoked potential and contingent negative variations
with lithium in manic depressive disease
Biol. Psychiatry 3: 47 - 58 (1972)

- 53 Stokes, J.W., Mendels, J., Secunda, S.K., Dyson, W.L.
Lithium excretion and therapeutic response
J. Nerv. Ment. Dis. 154: 43 - 48, 1972
- 54 Talbott, J.H.
Use of lithium salts as a substitute for sodium chloride
Arch. intern. Med. 85: 1 - 10, 1950
- 55 Tomita, T.
Cold Spring Harbor Symp. Q.B. 30, 559 (1965)
- 56 Tomita, T.
Quart. Revs. Biophys. 3, 179 (1970)
- 57 Ure, A.
Einführung des Lithions in die Materia Medica
Buchners Repetitorium für die Pharmacie 84: 259 - 263, 1844
- 58 Weiss, H.
Über eine neue Behandlungsmethode des Diabetes mellitus
und verwandter Stoffwechselstörungen
Wien. klin. Wochenschriften 37: 1142 (1924)
- 59 Yau, K. - W., Mcnaughton P.A. & Hodgkin, A.L.
Effects of ions on the light - sensitive current in
retinal rods.
Nature Vol. 292, 6, August 1981
- 60 Yoshikami, S. and Hagins, W.A.
Biophys. J. 10, 60 a (1970)
- 61 Yoshikami, S. and Hagins, W.A.
In: Biochemistry and Physiology of Visual Pigments
(Ed.: Langer) Pp: 246 - 255. Springer Verlag (1973)
- 62 Yoshikami, S. and Hagins, W.A.
Biophys. J. 11, 47a (1971)

Lebenslauf

Am 24.11.1952 wurde ich als viertes Kind des Zahnarztes Kurt Stein und seiner Frau Franziska in Wasserburg/Inn geboren.

- 1959 Eintritt in die Volksschule in Wasserburg/Inn
- 1964 Überwechseln in das Luitpold-Gymnasium am selben Ort
- 1974 Abitur
- 1975 Zivildienst im Schwerbehindertenheim des Caritasverbandes in Schonstett
- 1976 Anstellung in oben genanntem Heim zur Überbrückung der Wartezeit
- 1979 Zulassung zum Studium der Human- Medizin
- 1980 Ärztliche vorprüfung
- 1981 1.Staatsexamen
- 1983 2.Staatsexamen
- 1984 3.Staatsexamen

Seit Dezember 1984 bin ich mit Eva Maria Singer-Stein, geborene Singer, verheiratet.

Ich bin seit März 1985 als chirurgischer Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Tegernsee tätig.

